

УДК 616.89-072.8: 575.174.015.3(=161.1)

DOI 10.20538/1682-0363-2016-5-83-96

Для цитирования: Марусин А.В., Корнетов А.Н., Сваровская М.Г., Вагайцева К.В., Павленюк Е.С., Степанов В.А. Ассоциация генов подверженности к алкоголизму, шизофрении и болезни Альцгеймера с психодиагностическими признаками в популяции русских. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (5): 83–96

## Ассоциация генов подверженности к алкоголизму, шизофрении и болезни Альцгеймера с психодиагностическими признаками в популяции русских

Марусин А.В.<sup>1</sup>, Корнетов А.Н.<sup>2</sup>, Сваровская М.Г.<sup>1</sup>,  
Вагайцева К.В.<sup>1,3</sup>, Павленюк Е.С.<sup>2</sup>, Степанов В.А.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт медицинской генетики (НИИМГ), Томский национальный исследовательский медицинский центр (ТНИМЦ) Российской академии наук (РАН)  
Россия, 634050, г. Томск, Набережная р. Ушайки, 10

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>3</sup> Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ)  
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36

### РЕЗЮМЕ

**Цель** — выявить генетические факторы, связанные с личностными признаками, по панели 12 полиморфных маркеров, ассоциированных с деменцией при болезни Альцгеймера, шизофренией и алкоголизмом.

**Материал и методы.** Проанализирована взаимосвязь количественных признаков личности, темперамента и характера, определяемых по психодиагностическим методикам Кеттелла (16-факторный личностный опросник, 16PF), акцентуации характера и темперамента К. Леонгарда — Г. Шмишека (тШ), тестам тревожности Спилбергера — Ханина и интеллекта Айзенка (IQ), с полиморфными вариантами 12 генов, вовлеченных в развитие тяжелых психических расстройств — алкоголизм, шизофрению и болезнь Альцгеймера. Образцы ДНК от 150 студентов были прогенотипированы методом ПЦР-ПДРФ. Полученные данные обработаны непараметрическими методами статистики.

**Результаты.** Установлены неслучайные межаллельные ассоциации парных сочетаний полиморфных вариантов *GABRA2–PICALM*, *PICALM–ADCY3*, *CLU–CBX7* и *CLU–ADCY3*, вероятно, свидетельствующие об адаптивном отборе, влияющим на поддержание поведенческого гомеостаза в популяции. Обнаружен ряд статистически значимых ассоциаций генетической изменчивости: *CLU* с самодисциплиной (Q3, 16PF) и экзальтированностью (тШ), *PICALM* с напряженностью (Q4, 16PF) и неуравновешенностью (тШ), *DISC1* с подозрительностью (L, 16PF), экзальтированностью и циклотимией (тШ), *ZN-F804A* с неуравновешенностью (тШ), *SLC6A4* с интеллектуальностью (B, 16PF), *ADCY3* с экстраверсией и самостоятельностью (F2 и Q2, 16PF), *MIR9-2* с эмоциональной устойчивостью, беспечностью, смелостью в социальных контактах, экстраверсией (C, F, H, F2 по тесту 16PF), гипертимией и дистимией (тШ), с личной тревожностью по тесту Спилбергера — Ханина, *CBX7* с общительностью и подозрительностью (A, L, 16PF), *SLC6A4* с интеллектуальностью (B, 16PF), *SLC6A3* с IQ по тесту Айзенка. Для полиморфизма *rs13219354*, *GAB2* и *GABRA2* не выявлено взаимосвязи с признаками, характеризующими интеллект, темперамент и характер.

✉ Марусин Андрей Викторович, e-mail: andrey.marusin@medgenetics.ru

**Заключение.** Полученные результаты, вероятно, свидетельствуют об общей генетической компоненте психических и неврологических расстройств с вариабельностью когнитивных и личностных признаков.

**Ключевые слова:** генетический полиморфизм, подверженность, алкоголизм, шизофрения, болезнь Альцгеймера, количественные признаки, характер, темперамент, личность.

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема наследуемых вариаций поведения как компоненты психической конституции индивида современна в генетике поведения и в психиатрии. В этой связи актуальным является изучение биологических и эволюционных аспектов формирования человеческой психики. Ранние исследования были сфокусированы на установлении относительного вклада совокупности генов в развитие личностных и психических особенностей. Несмотря на то что эти работы выявили веские доказательства значительного влияния генов и среды на формирование здоровой личности, а также психических и поведенческих расстройств, исследование наследуемости поведения является чрезвычайно сложным и ограничивается дискуссионностью в объяснении причинно-следственных механизмов. Современное изучение этого явления ориентировано на соотносительный вклад ковариации диагнозов психических и поведенческих расстройств, что позволяет анализировать их этиологические взаимосвязи с учетом преморбидной личностной структуры. Эти разработки, вероятно, приведут к существенным изменениям представлений о природе взаимосвязи между генами и средой [1].

Наследуемость личностных особенностей варьирует и составляет 40–60% [2]. Очевидно, что психические признаки каким-либо образом взаимосвязаны с предрасположенностью к формированию таких психических расстройств, как деменция при болезни Альцгеймера (БА), алкоголизм и шизофрения. В настоящей работе сделана попытка оценить ассоциацию 12 полиморфных вариантов генов, участвующих в паттерне подверженности к трем вышеупомянутым заболеваниям с личностными особенностями.

Большинство выбранных локусов, по опубликованным источникам, демонстрирует ассоциации с хроническими нейродегенеративными заболеваниями. Литературные данные об исследованных полиморфных вариантах представлены в табл. 1. Для гена *CBX7* ранее не было показано связи с тяжелыми психическими расстройствами. Тем не менее, так как продукт этого гена участвует в поддержании транскрипционно-репрессивного состояния генов (см. табл. 1), он был включен в работу. Гипотетически полиморфные варианты гена *CBX7* могут ассоциировать с подверженностью к тяжелым поведенческим расстройствам.

Т а б л и ц а 1

Описание полиморфных вариантов, включенных в исследование				
№	Ген	Белок	Функция	Некоторые данные об ассоциациях
1	<i>GABRA2</i> (4p12)	А-рецептор альфа-2-гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК)	ГАМК является основным тормозным нейромедиатором в мозге млекопитающих, действует на ГАМК-альфа рецепторы, которые являются каналами ионов хлора, управляемыми лигандами. Опосредует ингибирование в нейронах путем связывания с ГАМК/бензодиазепиновым рецептором и интегральным открытием каналов ионов хлора	Алкогольная зависимость, злоупотребление лекарствами, курение, употребление марихуаны [3, 4]
2	<i>PICALM</i> (11q14)	Фосфатидил-инозитол связывающий клатрин сборочный белок	Использует клатрин и белковый комплекс адаптер 2-го типа (AP2) на клеточных мембранах для сборки клатрин-везикул. Участвует в AP2-зависимом опосредованном клатрином (внутриклеточный белок, основной компонент оболочки окаймленных пузырьков) эндоцитозе, при нервно-мышечном соединении	БА [5]
3	<i>CLU/APOJ</i> (8p21.1)	Ингибитор комплемента цитолиза (аполипопротеин J)	Является предшественником кластерина, функции белка до сих пор не ясны. Известно, что транскрипционные варианты кодируют различные изоформы белка, вовлеченные в апоптоз, прогрессию клеточных опухолей, нейродегенеративные заболевания	БА [6]
4	<i>ZNF804A</i> (2q32.1)	Белок цинковых пальцев 804A	Функции белка не ясны. Наличие классического Cys2His2 цинк-пальцевого домена позволяет предположить, что белок, кодируемый геном <i>ZNF804A</i> , является фактором транскрипции – регулирует экспрессию генов	Шизофрения [7]

О к о н ч а н и е т а б л. 1

№	Ген	Белок	Функция	Некоторые данные об ассоциациях
5	<i>CBX7</i> (22q13.1)	Хромобоксгомолог 7-го белка	Участвует в поддержании транскрипционно-репрессивного состояния генов. Модифицирует хроматин, наследуемо изменяя его, по способности к экспрессии. Регулятор клеточного цикла	Участвует в канцерогенезе [8]
6	<i>DISC1</i> (1q42.2)	1-й белок нарушается при шизофрении	Белок вовлечен во многие процессы нейрогенеза у эмбрионов и взрослых. Участвует в росте нейритов (аксонов) и развитии коры головного мозга при участии других генов	Шизофрения, биполярное расстройство, глубокая депрессия [9–11]
7	<i>GAB2</i> (11q14.1)	2-й белок, ассоциированный со 2-м связывающим белком рецептора фактора роста	Член GRB2-ассоциированных связывающих белков (GAB) – адаптерный белок, основной активатор фосфатидил-инозитол-3-киназы. Воздействует на определенные рецепторы, включающие цитокины, антигены, гормоны, клеточный матрикс и рецепторы факторов роста, регулируя многочисленные сигнальные пути, регулирует дифференцировку остеокластов посредством передачи сигналов TNFRSF11A/RANK, а также вовлечен в дифференцировку клеток и гематопоз	БА [12]
8	rs13219354 ~30 тыс. п.н. выше гена <i>PRSS16</i> (6p22.1)	Тимус-специфичная сериновая протеаза	Полиморфизм rs13219354 локализован в межгенной области рядом с геном <i>PRSS16</i> . Ген находится в большом кластере генов гистонов, рядом с регионом главного комплекса гистосовместимости (МНС) 1-го класса	Шизофрения, аутоиммунные заболевания, инсулин-зависимый сахарный диабет [13–15]
9	<i>ADCY3</i> (2p23.3)	Аденилатциклаза 3-го типа	Аденилатциклазы (AC) представляют собой группу ферментов (10 форм), которые превращают аденозин-5'-трифосфат (АТФ) в 3',5'-аденозинмонофосфат (цАМФ) и пирофосфат. Регулируются посттрансляционной модификацией, фосфорилированием, G-белками, форсколином, пирофосфатом, кальцием и кальмодулином. Благодаря функции в биосинтезе цАМФ, принимает участие в передаче каскада сигналов, вызванных рецепторами обоняния. Требуется для восприятия пахучих веществ, обеспечения нормальной подвижности сперматозоидов и мужской фертильности. Играет определенную роль в регуляции уровня инсулина и накоплении жира в организме в ответ на диету с высоким содержанием жира	Алкогольная зависимость, склонность к ожирению и диабету 2-го типа, глубокая депрессия [16–18]
10	<i>MIR9-2</i> (5q14.3)	МикроРНК 9-2	Кодирует микроРНК (miRNA 20–24 nt), участвуют в посттранскрипционной регуляции генной экспрессии у многоклеточных организмов на уровне стабилизации и трансляции матричных РНК	Лимфобластная лейкемия, шизофрения [19, 20]
11	<i>SLC6A4</i> или <i>5-HTT</i> (17q11.2)	4-й член 6-го семейства растворимых переносчиков (переносчик серотонина)	Кодирует встроенный в мембрану белок, транспортирующий нейромедиатор серотонин (5-НТ) из синаптической щели в пресинаптический нейрон, тем самым прекращает его действие и позволяет использовать 5-НТ повторно с помощью натрий-зависимого механизма. Этот белок является мишенью психомоторных стимуляторов, таких как амфетамины и кокаин, а также член семейства нейромедиаторов симпортеров натрия. Полиморфизм длины tandemных повторов (VNTR) в промоторной области этого гена (5-НТ-TLPR) влияет на скорость обратного захвата серотонина	Алкоголизм, глубокая депрессия, аутизм, неврозы, агрессивное поведение у детей [21–25]
12	<i>SLC6A3</i> или <i>DAT1</i> (5p15.33)	3-й член 6-го семейства растворимых переносчиков (переносчик дофамина)	Ген кодирует переносчик дофамина, который является членом семейства Na <sup>+</sup> -Cl <sup>-</sup> -зависимых переносчиков нейротрансмиттеров. 3'-нетранслируемый регион содержит tandemные повторы длиной 40 п.н., которые относятся к семейству VNTR (полиморфизм длины tandemных повторов). Они могут быть представлены в количестве 3–11 копий	Алкоголизм, идиопатическая эпилепсия, синдром дефицита внимания и гиперактивности, зависимость от алкоголя и кокаина, подверженность к болезни Паркинсона, протективность к никотиновой зависимости [26–31]

П р и м е ч а н и е. Во втором столбце в скобках приведена хромосомная локализация гена. Данные о названиях и функции генов взяты из открытой электронной базы URL=<http://www.genecards.org>.

Исследование личностных характеристик проводилось с использованием четырех психодиагностических опросников, оценивающих индивидуально-психологические качества, характер, тревожность и интеллект.

Целью исследования являлось выявление генетических факторов, связанных с личностными признаками, по панели 12 полиморфных маркеров, ассоциированных с деменцией при болезни Альцгеймера, шизофренией и алкоголизмом.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

**Объект исследования.** Образцы биологического материала (крови) были получены от студентов 4-го курса Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ, г. Томск). Всего в исследовании принял участие 161 человек (122 женщины и 39 мужчин) в возрасте 20–29 лет. Более 85% выборки составили русские, представители остальных национальностей (буряты, башкиры, татары, якуты, украинцы, белорусы, хакасы, алтайцы) присутствовали в единичных случаях. Все участники подписали информированное согласие. ДНК выделена из периферической венозной крови стандартным фенол-хлороформным методом [32]. Участники обследованы при помощи психодиагностических инструментов: «Шестнадцатифакторного личностного опросника» (16PF) [33, 34], «Характерологического опросника Х. Шмишека» [35], опросника Ч.Д. Спилберга, адаптированного Л. Ханиным [36] и «Теста интеллекта Г. Айзенка (Теста IQ)».

Опросник (16PF) является одним из самых распространенных опросников для оценки индивидуально-психологических качеств как у нас в стране, так и за рубежом. «Характерологический опросник К. Леонгарда – Х. Шмишека» используют для выявления типа акцентуации, то есть определенного направления характера. «Тест интеллекта Г. Айзенка (Тест IQ)» определяет коэффициент интеллекта (IQ). Тест самооценки человеком уровня своей тревожности в данный момент (ситуативная (реактивная) тревожность) и личностной тревожности (как устойчивой характеристики человека) разработан Ч.Д. Спилбергом (США) и адаптирован Ю.Л. Ханиным.

Обработка первичных значений тестов была проведена специалистами-психологами на факультете клинической психологии, психотерапии и социальной работы СибГМУ.

**Генотипирование.** Структура праймеров, номенклатура аллелей, методы детекции полиморфных маркеров представлены в табл. 2. Генотипирование SNP проводили методами ПЦР-ПДРФ.

Т а б л и ц а 2

Структура праймеров, методы генотипирования, номенклатура аллелей локусов, включенных в исследование				
Ген	Полиморфный вариант	Последовательность праймеров (5'→3')	Метод детекции и температура отжига, °C	Номенклатура аллелей (размер фрагментов, п.н.)
<i>DISC1</i>	rs3737597	AGAGGGCCACGATCACCT TGTGCACCTGTAGGAACGTG	ПЦР/ПДРФ ( <i>XcmI</i> ), 57	Предковый *C/+ <i>XcmI</i> (443 + 210), *T/- <i>XcmI</i> (653)
<i>GAB2</i>	rs10793294	GATGTGTGAATTTGGGACTAGACT TCTTAACCCGGTCACTGCTT	ПЦР/ПДРФ ( <i>BstF5 I</i> ), 57	*A/+ <i>BstF5 I</i> (304 + 79), предковый *C/- <i>BstF5 I</i> (383)
<i>GABRA2</i>	rs279845	TGCCATGTTTGTACAGGTT CCAAGTTTGTAGTAGGCATGAA	ПЦР/ПДРФ ( <i>Hinf I</i> ), 57	*T/- <i>Hinf I</i> (574), предковый *A/+ <i>Hinf I</i> (402 + 72)
<i>PICALM</i>	rs3851179	CTCCTTCAACAGCTGCTCCT TGCTACCCATGTCATCCTCA	ПЦР/ПДРФ ( <i>Ssp I</i> ), 57	предковый *G/- <i>Ssp I</i> (480), *A/+ <i>Ssp I</i> (392 + 88)
<i>CLU</i>	rs11136000	CTTTGTAATGATGTACCATCTACCC AGGCTGCAGACTCCCTGAAT	ПЦР/ПДРФ ( <i>Acs I</i> ), 57	*C/- <i>Acs I</i> (645), предковый *T/+ <i>Acs I</i> (539 + 106)
<i>SLC6A4</i>	HTTLPR	CCCTCCTGGAAAGGACACTT GTAGGGTGCAAGGAGAATGC	ПЦР/VNTR, 60	предковый *L (571), *S (528)
<i>ZNF804A</i>	rs1344706	CATTCAAGTTCTGTAACCTTTGA TGCAGGCACATGAGTAGTGA	ПЦР/ПДРФ ( <i>BstKTI</i> ), 57	*G/- <i>BstKTI</i> (263), предковый *T/+ <i>BstKTI</i> (141 + 62)
<i>CBX7</i>	rs710190	GGAGTTCAGCTCTCCCTGAG ATGTTTTGGCCCATGACTTT	ПЦР/ПДРФ ( <i>PspN4 I</i> ), 58	Предковый *C/+ <i>PspN4 I</i> (186 + 79), *T/- <i>PspN4 I</i> (265)
<i>MIR9-2</i>	rs2304608	f1: TCTTGAGAGGGGTTGTTGCAG r4: TTGCCTGCTAGCTCTAAGTCCTCA f2: TGTAGACTTGGGCAGTTCCTTTGG r3: TTTGAGAGGGGAGGTGCCTCA	ПЦР, 65 (5 ц.), 63 (30 ц.)	«Внешний» фрагмент (347) *G (180), предковый *T (210)
Межгенная область около <i>PRSS16</i>	rs13219354	AAGGGACATCGTCTGGAGA ATCCCTTTCAAGTCCGGTT	ПЦР/ПДРФ ( <i>Fat I</i> ), 57	*C/- <i>Fat I</i> (227), предковый *T/+ <i>Fat I</i> (114+113)
<i>ADCY3</i>	rs17799872	AGGTTGTCCTTGTGTTGGATCCCTCAA TAGGTGTAGGAGCCCTGGTCCCAA	ПЦР/ПДРФ ( <i>AluI</i> ), 57	*A/- <i>Alu I</i> (174), предковый *G/+ <i>Alu I</i> (25 + 149)

Ген	Полиморфный вариант	Последовательность праймеров (5'→3')	Метод детекции и температура отжига, °C	Номенклатура аллелей (размер фрагментов, п.н.)
<i>SLC6A3</i>	40 bp VNTR	GTTGTAGGGGAACGGCCTGAG CTTCCTGGAGGTCACGGCTCAAGG	ПЦР/VNTR, 62	Предковый *3 (207), производные аллели *7, *8, *9, *10, *11 и *12 (567) повторов

П р и м е ч а н и е. Для полиморфизма *MIR9-2* проводилась аллель-специфичная ПЦР. Полуожирным и подчеркиванием выделены нуклеотиды, специфичные для разных аллелей (праймеры f1, f4 амплифицируют «внешний» фрагмент (контроль амплификации); с помощью праймера, специфичного аллелю G (f2), образуется фрагмент размером 180 пар нуклеотидов (п.н.), а с помощью праймера, специфичного аллелю T (f3), образуется фрагмент размером 210 п.н.), предковый аллель определен в базе данных NCBI (National Center for Biotechnology Information, США) [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>].

Праймеры и эндонуклеазы рестрикции поставлены ООО «СибЭнзим-Нск» (г. Новосибирск). Структура праймеров и условия ПЦР подобраны в лаборатории эволюционной геномики Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН (руководитель д-р биол. наук, профессор Е.И. Рогаев).

**Статистические методы.** Соответствие распределения генотипов равновесию Харди – Вайнберга (РХВ), наблюдаемую и ожидаемую гетерозиготность проводили общепринятыми методами популяционной биометрии [37]. Для анализа связи изученных полиморфных вариантов с количественными признаками использован непараметрический критерий Манна – Уитни (U) и ранговый тест Краскела – Уоллиса (H). Принят 5%-й уровень статистической значимости  $p$ . Все расчеты выполнены в программе Statistica 5.0. Значения признаков приведены в виде медианы  $Me$  и квартилей распределения  $Q_1$ – $Q_4$ .

**Структура исследования.** Анализ полученных данных проводили по следующей схеме:

- описание генетической изменчивости исследуемой группы (проверка распределения генотипов на соответствие равновесию РХВ, гетерозиготности и гаметического неравновесия между изучаемыми полиморфными маркерами);
- анализ ассоциаций генетического полиморфизма с психическими признаками.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе межполовых отличий по изученным количественным признакам были выявлены статистически значимые отличия по: факторам В (интеллектуальность;  $p = 0,016$ ), С (эмоциональная устойчивость;  $p = 0,0005$ ), Е (доминантность;  $p = 0,002$ ), G (моральная нормативность;  $p = 0,036$ ) опросника 16PF и эмотивной акцентуации характера опросника Х. Шмишека ( $p = 4 \times 10^{-6}$ ). При этом значения признаков в среднем были выше в подгруппе женщин по сравнению с мужчинами. Неожданной явилась повышенная доминантность (фактор Е, примерно на 1 балл) у девушек и наличие различий по фактору интеллектуальности (В) опросника 16PF, тогда как по тесту IQ статистически значимых половых отличий не обнаружено ( $p = 0,783$ ).

Различия по полу, близкие к статистически значимым ( $5 < p < 10\%$ ), наблюдались по факторам А (общительность;  $p = 0,063$ ), F1 (тревожность;  $p = 0,087$ ), F3 (эмоциональная лабильность;  $p = 0,059$ ), F4 (доминантность;  $p = 0,057$ ) опросника 16PF, дистимной и экзальтированной акцентуациям опросника Х. Шмишека.

Частоты и численности генотипов, соответствие их распределения равновесию РХВ и ожидаемая гетерозиготность представлены в табл. 3.

Т а б л и ц а 3

Частоты и численности генотипов (%), соответствие их распределения равновесию Харди – Вайнберга и показатели генетической изменчивости изученных полиморфизмов								
Ген (полиморфизм)	Генотип, %			f (1)	Hexp	$\chi^2$	$p$	n
	11	12	22					
<i>GABRA2</i> (T/A)	55 (39,01)	60 (42,55)	26 (42,27)	60,28	47,78	1,75	0,184	141
<i>PICALM</i> (G/A)	74 (48,68)	62 (40,78)	16 (10,54)	69,08	42,72	0,31	0,578	152
<i>CLU</i> (C/T)	65 (42,76)	72 (47,37)	15 (9,87)	66,45	44,59	0,59	0,442	152
<i>ZNF804A</i> (C/T)	78 (50,98)	58 (37,91)	17 (11,11)	69,93	42,05	1,49	0,222	153
<i>CBX7</i> (T/C)	54 (35,29)	72 (47,06)	27 (17,65)	58,82	48,44	0,12	0,729	153
<i>DISC1</i> (C/T)	143 (95,33)	7 (4,67)	0 (0,00)	97,67	4,56	0,09	0,764	150
<i>GAB2</i> (A/C)	80 (54,05)	55 (37,16)	13 (8,79)	72,64	39,75	0,63	0,427	148
<i>rs13219354</i> (T/C)	95 (65,07)	34 (23,29)	17 (11,64)	76,71	35,73	17,7	$3 \times 10^{-5}$	146



О к о н ч а н и е т а б л . 3

Ген (полиморфизм)	Генотип, %			f (1)	Hexp	$\chi^2$	p	n
	11	12	22					
<i>ADCY3</i> (G/A)	134 (88,16)	17 (11,18)	1 (0,66)	93,75	11,72	0,32	0,572	152
<i>MIR9-2</i> (G/T)	145 (97,32)	4 (2,68)	0 (0,00)	98,66	3,65	0,03	0,863	149
<i>SLC6A4</i> (L/S)	56 (36,84)	69 (45,39)	27 (17,77)	59,54	48,18	0,51	0,475	152
<i>SLC6A3</i> (10/9)*	35 (64,81)	16 (29,63)	3 (5,56)	82,69	32,44	0,41	0,522	54

\* в изученной выборке выявлены аллели только с 9 и 10 повторами.

П р и м е ч а н и е. f (1) – частота мажорного аллеля; Hexp – ожидаемая гетерозиготность; 1, 2 – мажорный и минорный аллели в генотипах;  $\chi^2$  – критерий хи-квадрат соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди – Вайнберга; n – объем выборки (здесь и в табл. 4, 5).

Отклонение от РХВ за счет недостатка гетерозигот выявлено только для полиморфизма rs13219354, расположенного в 30 тыс. пар нуклеотидов выше гена тимус-специфичной сериновой протеазы (*PRSS16*). Возможно, это объясняется случайными причинами, возникающими при формировании выборки либо отбором против гетерозигот.

Гаметическое неравновесие (неслучайная ассоциация аллелей) выявлена для четырех парных

сочетаний полиморфных маркеров: *GABRA2*–*PICALM*, *PICALM*–*ADCY3*, *CLU*–*CBX7* и *CLU*–*ADCY3*. Результаты анализа представлены в табл. 4. Для сочетания пары *PICALM*–*ADCY3* показана отрицательная корреляция между локусами, то есть мажорные и минорные аллели «отталкиваются» друг от друга и сочетания пар альтернативных аллелей (1\_2 и 2\_1) встречаются чаще, чем ожидается при их случайной комбинации.

Т а б л и ц а 4

Гаметическое неравновесие полиморфизмов <i>GABRA2</i> – <i>PICALM</i> , <i>PICALM</i> – <i>ADCY3</i> , <i>CLU</i> – <i>CBX7</i> и <i>CLU</i> – <i>ADCY3</i>									
Ген	D, $M \pm m$	$\chi^2$	p	p	n	Гаплотип, %			
						1_1	1_2	2_1	2_2
<i>GABRA2</i> – <i>PICALM</i>	+0,0386 $\pm$ 0,0194	4,07	0,044	+0,1705	140	45,22	14,78	23,71	16,29
<i>PICALM</i> – <i>ADCY3</i>	-0,0193 $\pm$ 0,0062	4,53	0,033	-0,1728	152	62,83	6,25	30,92	0,00
<i>CLU</i> – <i>CBX7</i>	+0,0414 $\pm$ 0,0190	4,81	0,028	+0,1779	152	43,04	23,40	15,51	18,04
<i>CLU</i> – <i>ADCY3</i>	+0,0213 $\pm$ 0,0111	5,29	0,021	+0,1865	152	64,43	2,02	29,32	4,23

П р и м е ч а н и е. D – мера гаметического неравновесия; p – достигнутый уровень значимости отличия D от нуля; p – коэффициент корреляции между локусами по частотам аллелей; 1, 2 – мажорный и минорный аллели в гаплотипах.

Для остальных трех пар сочетаний полиморфных вариантов наблюдается положительная межлокусная корреляция. Низкие значения коэффициента корреляции между локусами по частотам аллелей, возможно, отражают невысокое действие естественного отбора, направленного на поддержание такой гаметической интеграции. Вероятно, многообразие функций генов *GABRA2*, *PICALM*, *ADCY3*, *CLU* (см. табл. 1) обуславливает адаптивный отбор по этим маркерам за счет изменения частот гаплотипов, что позволяет выявить статистически значимые значения меры гаметического неравновесия.

Очевидно, что индивидуальные особенности сложных психических реакций формируются в течение всей жизни индивида, в непрерывном взаимодействии генотипа и внешней среды. Генотипическая обусловленность черт личности имеет общую природу с генетической подверженностью к ряду хронических нейродегенеративных заболеваний и аддиктивных расстройств, что про-

явилось в неслучайной ассоциации генотипов четырех пар генов подверженности к вышеупомянутым поведенческим расстройствам в изученной выборке.

О возможности общей природы генетического континуума подверженности к расстройствам личности и наследованию психической конституции, вероятно, свидетельствуют близкие значения коэффициентов наследуемости (40–50%) [2, 38]. Многочисленными исследованиями также показана ассоциация отдельных генов как с нейродегенеративными заболеваниями, так и с психическими признаками (параметрами личности) [21–31, 39, 40].

Результаты анализа связи 12 изученных полиморфных вариантов с количественными признаками, характеризующими личность, представлены в табл. 5. Как видно из таблицы, ген *PICALM* ассоциирован с внутренней напряженностью (Q4, 16PF) и неуравновешенностью по тесту X. Шмишека. Так как ассоциация гена *PICALM* со шкалой Q4 теста Кеттелла близка к статистически значи-

мой ( $p = 0,054$ ), проанализированы генотипы GG + GA против генотипа AA. Выявлена внутренняя расслабленность носителей генотипа AA (меньшие значения шкалы) по сравнению с остальными генотипами ( $H = 5,82$ ;  $p = 0,016$ ). С неуравновешенностью также ассоциирует полиморфный вариант в гене *ZNF804A*. При этом гомозиготные генотипы менее распространенных аллелей (AA и TT) обнаруживают в среднем меньшие значения признака. Ранее была показана ассоциация полиморфных вариантов генов *PICALM* и *ZNF804A* с

БА [5] и шизофренией [7]. Настоящее исследование в какой-то мере подтверждает эти ранее выявленные ассоциации. Известно, что нарушения высших корковых функций, особенно при постепенном начале деменции при болезни Альцгеймера, сопровождаются состоянием напряжения. Для шизофрении характерны качественные изменения поведения и эмоционально-волевые нарушения, что в психодиагностических методиках, направленных на оценку личности, отражается в виде проявлений неуравновешенности.

Т а б л и ц а 5

Взаимосвязь изученных локусов с количественными признаками, характеризующими темперамент, характер, личность и интеллект								
№	Ген	Признак	Генотип, Me; Q1-Q4 (n)			H (U)	p	n
			11	12	22			
1	<i>GABRA2</i> (T/A)	Нет	–	–	–	–	–	–
2	<i>PICALM</i> (G/A)	16PF Q4 – напряженность	6; 5–7 (69)	6; 5–7 (59)	4; 3–6 (16)	5,83	0,054	144
		тШ – неуравновешенность	12; 6–12 (73)	12; 9–15 (61)	7,5; 4,5–10,5 (16)	8,82	0,012	150
3	<i>CLU</i> (C/T)	16PF Q3 – самодисциплина	6; 4–8 (61)	6; 4–7 (69)	7,5; 6–9 (14)	8,11	0,017	144
		тШ – экзальтированность	12; 12–18 (65)	18; 12–18 (70)	18; 12–18(15)	7,43	0,024	150
4	<i>ZNF804A</i> (C/T)	тШ – неуравновешенность	12; 8–15 (77)	12; 9–15 (57)	9; 6–9 (17)	9,08	0,011	151
5	<i>CBX7</i> (T/C)	16PF A – общительность	5,5; 4–7 (50)	6; 4–7 (69)	6,5; 5–8 (26)	5,83	0,054	145
		16PF L – подозрительность	7; 6–8 (50)	8; 6–9 (69)	8; 8–9 (26)	6,77	0,034	145
6	<i>DISC1</i> (C/T)	16PF L – подозрительность	8; 6–9 (135)	6; 5–8 (7)	–	1,87	0,065	142
		тШ – циклотимия	15; 12–21 (141)	12; 9–15 (7)	–	2,08	0,038	148
		тШ – экзальтированность	18; 12–18 (141)	12; 6–12 (7)	–	10,60	0,001	148
7	<i>GAB2</i> (A/C)	Нет	–	–	–	–	–	–
8	<i>rs13219354</i> (T/C)	Нет	–	–	–	–	–	–
9	<i>ADCY3</i> (G/A)	16PF Q2 – самостоятельность	6; 5–7 (126)	5; 4–6 (18)	–	1,97	0,049	144
		16PF F2 – экстраверсия	5; 3,3–7 (126)	6; 5–8 (18)	–	–1,86	0,06	144
10	<i>MIR9-2</i> (G/T)	16PF C – эмоциональная устойчивость	6; 5–7 (137)	2,3; 1,5–3,3 (4)	–	3,00	0,003	141
		16PF F – беспечность	5; 3–7 (137)	1,5; 1–3,5 (4)	–	2,31	0,021	141
		16PF H – смелость в социальных контактах	6; 4–7 (137)	2,5; 1,5–4,5 (4)	–	2,24	0,025	141
		16PF F2 – экстраверсия	5,1; 3,9–7 (137)	2; 1–3,5 (4)	–	2,32	0,020	141
		тШ – гипертимия	18; 12–21 (143)	4,5; 1,5–10,5 (4)	–	2,43	0,015	141
		тШ – дистимия	9; 6–12 (143)	19,5; 13,5–21 (4)	–	–2,39	0,017	147
		тС-Х – личная тревожность	42; 36–48 (138)	62; 46,5–68,5 (4)	–	–2,05	0,040	142
11	<i>SLC6A4</i> (L/S)	16PF B – интеллектуальность	7; 5–8 (55)	7; 6–9 (66)	5; 4–8 (23)	6,53	0,038	144
12	<i>SLC6A3</i> (10/9)	IQ	109; 104–121 (28)	105; 100–110 (13)	–	–1,32	0,187	41

П р и м е ч а н и е. Так как для полиморфизма в генах *ADCY3* и *SLC6A3* генотипы минорных аллелей (22) встречались с низкой частотой (0,6 и 5,6%), проанализированы были генотипы (11) против (12 + 22). H (U) – значения критериев рангового теста Краскела – Уоллиса или Манна – Уитни в случае сравнения двух групп генотипов, приведены медианные значения признаков (Me), верхний (Q1) и нижний (Q4) квартили распределения, n – количество индивидов в генотипических подгруппах.

Для исследованных генов *GABRA2*, *GAB2* и маркера rs13219354 не было показано взаимосвязи ни с одним количественным признаком психических черт личности. Ранее на выборке европеоидов также выявлено, что распространенные полиморфные варианты четырех генов рецепторов ГАБА, включая *GABRA2*, не влияют на подверженность к ряду психических расстройств, в частности, к глубокой депрессии, тревожным и другим невротическим расстройствам [41].

Выявлены статистически значимые ассоциации гена аполипопротеина J (*CLU*) с самодисциплиной (Q3, 16PF) и экзальтированностью по опроснику Х. Шмишека. Гомозиготные носители менее распространенных аллелей (ТТ) обладают в среднем более высоким самоконтролем, тогда как гетерозиготы (СТ) имеют больший диапазон эмоциональных состояний. Sapkota S. с соавт. (2016) показали ассоциацию этого полиморфного варианта гена *CLU* с повышенным уровнем некоторых черт личности (а именно со способностью к переживанию и экстраверсии) при низкой производительности декларативной (семантической и эпизодической) памяти у здоровых пожилых людей [42]. Также установлена ассоциация гена *CLU/APOJ* с риском развития болезни Альцгеймера [5].

Гомозиготные носители генотипа СС гена *CBX7* проявляют повышенную открытость и общительность (А, 16PF). Так, для шкалы А (замкнутость – общительность) при анализе генотипа СС в сравнении с группой объединенных генотипов ТТ + СТ ассоциация становится статистически значимой ( $H = 5,82$ ;  $p = 0,016$ ). В литературных источниках не обнаружено работ по ассоциации гена *CBX7* с личностными признаками.

При сравнении гомозигот GG против альтернативных гомозигот и гетерозигот (AA + GA) гена *ADCY3* выявлена ассоциация с более высоким средним значением фактора Q2 (самостоятельность, 16PF) и сниженная экстраверсия (F2, 16PF). Связь полиморфного варианта гена *ADCY3* с пониженной экстраверсией в нормальной популяции подтверждает результаты широкогеномного исследования (GWAS), обнаружившего ассоциацию этого гена с глубокой депрессией [18].

Следует отметить большое количество ассоциаций, полученных в данном исследовании, для полиморфных вариантов гена *MIR9-2* (см. табл. 5). Это, вероятно, обусловлено многообразием биологических функций продуктов гена (см. табл. 1), а также невысоким уровнем генетической изменчивости маркера. Частота редкого аллеля составила менее 2%, а гомозиготы по нему не обна-

ружены. Тем не менее выявленные ассоциации с факторами С (эмоциональная устойчивость), F (беспечность), Н (смелость в социальных контактах), F2 (экстраверсия) по опроснику 16PF, акцентуациями характера: гипертимный и дистимный, личной тревожностью по тесту Спилбергера – Ханина могут носить неслучайный характер. В недавней работе Hauberg M.E. с соавт. (2016) при мета-анализе 83 550 индивидов из 52 широкогеномных исследований шизофрении обнаружили высоко статистически значимую ( $p = 7,1 \times 10^{-8}$ ) связь гена микроРНК *MIR9-2* с этим заболеванием [20].

В настоящем исследовании стоит указать, что гетерозиготные носители минорного аллеля *MIR9-2* обладают сниженными средними значениями всех четырех факторов по опроснику 16PF, низкой активностью и предприимчивостью, пониженным настроением и склонностью к депрессии (акцентуации личности гипертимная и дистимная противоположны) по опроснику Х. Шмишека и высокой личной тревожностью по тесту Спилбергера – Ханина. Возможно, полученные результаты не имеют стохастической природы, а закономерно вытекают из вклада гена *MIR9-2* в риск развития шизофрении.

Для гена *DISC1* показаны ассоциации с шизофренией, биполярным расстройством и глубокой депрессией [9–11]. Несмотря на невысокую частоту редкого аллеля ( $< 3\%$ ), обнаруженная связь генетической изменчивости *DISC1* с подозрительностью (L, 16PF), циклотимией и экзальтированностью по опроснику Х. Шмишека подтверждает ранее выявленные ассоциации с личностными расстройствами. Уровень статистической значимости 5% полиморфного варианта гена *DISC1* с подозрительностью (L, 16PF) не был преодолен ( $p = 0,065$ ).

Примечательным представляется факт связи полиморфизма VNTR в генах переносчиков серотонина (*SLC6A4*) и дофамина (*SLC6A3*) с интеллектуальными способностями человека. Несмотря на низкий достигнутый уровень значимости ( $p = 0,187$ ) ассоциации гена переносчика дофамина *SLC6A3* с интеллектуальными способностями (IQ), выявленной непараметрическим методом Манна – Уитни, что, вероятно, обусловлено низким объемом выборки, методом однофакторного дисперсионного анализа проанализирована взаимосвязь этих параметров, так как многочисленными исследованиями показано нормальное распределения признака IQ в популяциях. Обнаружена статистически значимая ассоциация генотипа 10/10 с более высокими значениями те-



ста IQ по сравнению с генотипами 9/10 + 9/9. Средние значения и стандартные ошибки теста составили  $110,3 \pm 2,4$  и  $99,5 \pm 5,7$ , соответственно ( $F = 4,32$ ;  $p = 0,044$ ). Таким образом, носители коротких аллелей обладают меньшими показателями интеллектуальных способностей. Ранее для коротких аллелей была показана сниженная экспрессия этих генов и ассоциации с глубокой депрессией, аутизмом, неврозами, агрессивным поведением у детей, алкоголизмом, идиопатической эпилепсией, синдромом дефицита внимания и гиперактивности, зависимостью от алкоголя и кокаина, подверженностью к болезни Паркинсона, протективностью никотиновой зависимости [21–31, 43–47].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе настоящего исследования был проведен анализ взаимосвязи количественных признаков, формализованных в результате оценки личности, темперамента и характера, с 12 полиморфными вариантами 12 генов, вовлеченными в развитие алкоголизма, шизофрении и деменции при болезни Альцгеймера. Установлены неслучайные межаллельные ассоциации парных сочетаний полиморфных вариантов *GABRA2-PICALM*, *PICALM-ADCY3*, *CLU-CBX7* и *CLU-ADCY3*, вероятно свидетельствующие об адаптивном отборе, влияющим на поддержание поведенческого гомеостаза в популяции. Обнаружен ряд статистически значимых и близких к таковым ассоциаций генетической изменчивости генов *GAB2*, *CLU*, *PICALM*, *DISC1*, *rs13219354*, *ZNF804A*, *GABRA2*, *SLC6A4*, *ADCY3*, *MIR9-2*, *CBX7*, *SLC6A4* и *SLC6A3* с признаками, характеризующими интеллект, темперамент и характер. Данные об индивидуальной генотипической изменчивости 12 изученных полиморфных маркеров могут быть востребованы при лечении тяжелых психических расстройств. Полученные результаты свидетельствуют об общей генетической компоненте психических и неврологических расстройств с вариабельностью когнитивных и личностных признаков.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда (проект № 16-15-00020).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Livesley W.J., Jang K.L. The behavioral genetics of personality disorder // *Annu Rev. Clin. Psychol.* 2008; 4: 247–274.
2. Bouchard T.J.Jr., Loehlin J.C. Genes, evolution, and personality // *Behav. Genet.* 2001; May, 31 (3): 243–273.
3. Lind P.A., Macgregor S., Agrawal A. et al. The role of *GABRA2* in alcohol dependence, smoking, and illicit drug use in an Australian population sample // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2008; Oct., 32 (10): 1721–1731. doi: 10.1111/j.1530-0277.2008.00768.x. Epub 2008 Aug 22.
4. Philibert R.A., Gunter T.D., Beach S.R. et al. Role of *GABRA2* on risk for alcohol, nicotine, and cannabis dependence in the Iowa Adoption Studies // *Psychiatr. Genet.* 2009; Apr., 19 (2): 91–98. doi: 10.1097/YPG.0b013e3283208026.
5. Lee J.H., Cheng R., Barral S. et al. Identification of novel loci for Alzheimer disease and replication of *CLU*, *PICALM*, and *BIN1* in Caribbean Hispanic individuals // *Arch. Neurol.* 2011 Mar., 68 (3): 320–328. doi: 10.1001/archneurol.2010.292. Epub 2010 Nov 8.
6. Голенкина С.А., Гольцов А.Ю., Кузнецова И.А. и др. Полиморфизм гена кластерина (*CLU/APOJ*) при болезни Альцгеймера и в норме в российских популяциях // *Молекулярная биология.* 2010; 44 (4): 620–626.
7. Donohoe G., Rose E., Frodl T. et al. *ZNF804A* risk allele is associated with relatively intact gray matter volume in patients with schizophrenia // *Neuroimage.* 2011; Feb. 1; 54 (3): 2132–2137. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.089. Epub 2010 Oct 8.
8. URL=<http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/CBX7ID-43845ch22q13.html>
9. Leliveld S.R., Bader V., Hendriks P. et al. Insolubility of disrupted-in-schizophrenia 1 disrupts oligomer-dependent interactions with nuclear distribution element 1 and is associated with sporadic mental disease // *J. Neurosci.* 2008; Apr. 9, 28 (15): 3839–3845. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5389-07.2008.
10. Maeda K., Nwulia E., Chang J. et al. Differential expression of disrupted-in-schizophrenia (*DISC1*) in bipolar disorder // *Biol. Psychiatry.* 2006; Nov 1, 60 (9): 929–935.
11. Sawamura N., Sawamura-Yamamoto T., Ozeki Y. et al. A form of *DISC1* enriched in nucleus: altered subcellular distribution in orbitofrontal cortex in psychosis and substance/alcohol abuse // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; Jan. 25, 102 (4): 1187–1192.
12. Ikram M.A., Liu F., Oostra B.A. et al. The *GAB2* gene and the risk of Alzheimer's disease: replication and meta-analysis // *Biol. Psychiatry.* 2009; Jun. 1, 65 (11): 995–999. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.11.014. Epub 2008 Dec 31.
13. Cheunsuk S., Hsu T., Gershwin M.E., Bowlus C.L. Analysis of the IDDM candidate gene *Prss16* in NOD and NON mice // *Dev. Immunol.* 2002; Dec., 9 (4): 183–186.
14. Lie B.A., Akselsen H.E., Bowlus C.L. et al. Polymorphisms in the gene encoding thymus-specific serine protease

- ase in the extended HLA complex: a potential candidate gene for autoimmune and HLA-associated diseases // *Genes. Immun.* 2002; Aug., 3 (5): 306–312.
15. Shi J., Levinson D.F., Duan J. et al. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia // *Nature*. 2009; Aug., 6, 460 (7256): 753–757. doi: 10.1038/nature08192. Epub 2009 Jul 1.
16. Edenberg H.J., Koller D.L., Xuei X. et al. Genome-wide association study of alcohol dependence implicates a region on chromosome 11 // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2010; May, 34 (5): 840–852. doi: 10.1111/j.1530-0277.2010.01156.x. Epub 2010 Mar 1.
17. Nordman S., Abulaiti A., Hilding A. Genetic variation of the adenylyl cyclase 3 (AC3) locus and its influence on type 2 diabetes and obesity susceptibility in Swedish men // *Int. J. Obes. (Lond)*. 2008; Mar., 32 (3): 407–412.
18. Wray N.R., Pergadia M.L., Blackwood D.H. et al. Genome-wide association study of major depressive disorder: new results, meta-analysis, and lessons learned // *Mol. Psychiatry*. 2012; Jan., 17 (1): 36–48. doi: 10.1038/mp.2010.109. Epub 2010 Nov 2.
19. Rodriguez-Otero P., Roman-Gomez J., Vilas-Zornoza A. et al. Deregulation of FGFR1 and CDK6 oncogenic pathways in acute lymphoblastic leukaemia harbouring epigenetic modifications of the MIR9 family // *Br. J. Haematol.* 2011; Oct., 155 (1): 73–83. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08812.x. Epub 2011 Aug 2.
20. Hauberg M.E., Roussos P., Grove J., Borglum A.D., Mattheisen M.; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Analyzing the Role of MicroRNAs in Schizophrenia in the Context of Common Genetic Risk Variants // *JAMA Psychiatry*. 2016; Apr. 1, 73 (4): 369–377. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.3018.
21. Bligh-Glover W., Kolli T.N., Shapiro-Kulnane L. et al. The serotonin transporter in the midbrain of suicide victims with major depression // *Biol. Psychiatry*. 2000; Jun., 15, 47 (12): 1015–1024.
22. Gonda X., Fountoulakis K.N., Juhasz G. et al. Association of the s allele of the 5-HTTLPR with neuroticism-related traits and temperaments in a psychiatrically healthy population // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2009; Mar., 259 (2): 106–113. doi: 10.1007/s00406-008-0842-7. Epub 2008 Sep 19.
23. Haberstick B.C., Smolen A., Hewitt J.K. Family-based association test of the 5HTTLPR and aggressive behavior in a general population sample of children // *Biol. Psychiatry*. 2006; May 1, 59 (9): 836–843.
24. Hammoumi S., Payen A., Favre J.D. et al. Does the short variant of the serotonin transporter linked polymorphic region constitute a marker of alcohol dependence? // *Alcohol*. 1999; Feb., 17 (2): 107–112.
25. Persico A.M., Militeri R., Bravaccio C. et al. Lack of association between serotonin transporter gene promoter variants and autistic disorder in two ethnically distinct samples // *Am. J. Med. Genet.* 2000; Feb., 96 (1): 123–127.
26. Dougherty D.D., Bonab A.A., Spencer T.J. et al. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder // *Lancet*. 1999; Dec., 354 (9196): 2132–2133.
27. Lerman C., Shields P.G., Wileyto E.P. et al. Effects of dopamine transporter and receptor polymorphisms on smoking cessation in a bupropion clinical trial // *Health Psychol.* 2003; Sep., 22 (5): 541–548.
28. Lohoff F.W., Bloch P.J., Hodge R. et al. Association analysis between polymorphisms in the dopamine D2 receptor (DRD2) and dopamine transporter (DAT1) genes with cocaine dependence // *Neurosci. Lett.* 2010; Apr., 473 (2): 87–91. doi: 10.1016/j.neulet.2010.02.021. Epub 2010 Feb 17.
29. Sander T., Berlin W., Ostapowicz A. et al. Variation of the genes encoding the human glutamate EAAT2, serotonin and dopamine transporters and Susceptibility to idiopathic generalized epilepsy // *Epilepsy Res.* 2000; Aug., 41 (1): 75–81.
30. Van der Zwaluw C.S., Engels R.C., Buitelaar J. et al. Polymorphisms in the dopamine transporter gene (SLC6A3/DAT1) and alcohol dependence in humans: a systematic review // *Pharmacogenomics*. 2009; May, 10 (5): 853–866. doi: 10.2217/pgs.09.24.
31. Sossi V., de la Fuente-Fernandez R., Schulzer M. et al. Dopamine transporter relation to dopamine turnover in Parkinson's disease: a positron emission tomography study // *Ann. Neurol.* 2007; Nov., 62 (5): 468–474.
32. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование. М.: Мир, 1984: 480.
33. Капустина А.Н. Многофакторная личностная методика Р. Кеттелла. СПб.: Речь, 2004: 104.
34. Cattell R.B., Eber H.W., Tatsuoka M.M. Handbook for the sixteen personality factor questionnaire (16PF). Illinois, 1970: 700.
35. Кортнева Ю. В. Диагностика актуальной проблемы. Методика Леонгарда–Шмишека. М.: Институт общегуманитарных исследований, 2004: 240.
36. Батаршев А.В. Базовые психологические свойства и самоопределение личности: практическое руководство по психологической диагностике. СПб.: Речь, 2005: 44–49.
37. Животовский Л.А. Популяционная биометрия. М.: Наука, 1991: 270.
38. Torgersen S. Behavioral genetics of personality // *Curr. Psychiatry Rep.* 2005. Mar. 7 (1): 51–56.
39. Степанов В.А., Бочарова А.В., Марусин А.В., Жукова Н.Г., Алифорова В.М., Жукова И.А. Репликативный анализ ассоциаций генетических маркеров когнитивных признаков с болезнью Альцгеймера в российской популяции // *Молекулярная биология*. 2014. 48 (6): 952–962.
40. Степанов В.А., Бочарова А.В., Садуакасова К.З., Марусин А.В., Конева Л.А., Вагайцева К.В., Святова Г.С. Репликативное исследование подверженности шизоф-

- рении с ранним началом у казахов // *Генетика*. 2015. 51 (2): 227–235.
41. Pham X., Sun C., Chen X. et al. Association study between GABA receptor genes and anxiety spectrum disorders // *Depress. Anxiety*. 2009; 26 (11): 998–1003. doi: 10.1002/da.20628.
  42. Sapkota S., Wiebe S.A., Small B.J., Dixon R.A. Apolipoprotein E and Clusterin can magnify effects of personality vulnerability on declarative memory performance in non-demented older adults // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2016; May, 31 (5): 502–509. doi: 10.1002/gps.4355. Epub 2015 Sep 7.
  43. Марусин А.В., Максимова Н.Р., Матвеева Н.П. и др. Ассоциация полиморфизма генов переносчика дофамина *DAT1 (SLC6A3)* и этанол-метаболизирующих ферментов *ADH1B* и *CYP2E1* с риском формирования алкогольной зависимости в якутской популяции // *Якутский медицинский журнал*. 2009; 2: 148–150.
  44. Golimbet V.E., Alfimova M.V., Shcherbatykh T.V., Rogayev E.I. Gene insertion and deletion polymorphism in the serotonin transporter gene and personality traits measured by MMPI // *Генетика*. 2003; Apr., 39 (4): 534–539.
  45. Hu X., Oroszi G., Chun J. et al. An expanded evaluation of the relationship of four alleles to the level of response to alcohol and the alcoholism risk // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2005; Jan., 29 (1): 8–16.
  46. Lesch K.P., Bengel D., Heils A. et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region // *Science*. 1996; Nov., 274 (5292): 1527–1531.
  47. VanNess S.H., Owens M.J., Kilts C.D. The variable number of tandem repeats element in *DAT1* regulates in vitro dopamine transporter density // *BMC Genet.* 2005; 6: 55. doi: 10.1186/1471-2156-6-55. URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2156/6/55> (accessed 29 April 2016).

Поступила в редакцию 06.05.2016

Утверждена к печати 01.12.2016

**Марусин Андрей Викторович**, канд. биол. наук, науч. сотрудник лаборатории эволюционной генетики, НИИМГ, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

**Корнетов Александр Николаевич**, д-р мед. наук, зав. кафедрой клинической психологии и психотерапии, декан факультета поведенческой медицины и менеджмента, СибГМУ, г. Томск.

**Сваровская Мария Геннадьевна**, канд. биол. наук, науч. сотрудник лаборатории эволюционной генетики, НИИМГ, ТНИМЦ РАН, г. Томск.

**Вагайцева Ксения Валерьевна**, канд. биол. наук, науч. сотрудник лаборатории эволюционной генетики, НИИМГ, ТНИМЦ РАН; науч. сотрудник лаборатории онтогенетики человека, НИ ТГУ, г. Томск.

**Павленюк Екатерина Степановна**, студентка 6-го курса кафедры клинической психологии, психотерапии и социальной работы, СибГМУ, г. Томск.

**Степанов Вадим Анатольевич**, д-р биол. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. лабораторией эволюционной генетики, НИИМГ, ТНИМЦ РАН; зав. лабораторией онтогенетики человека, НИ ТГУ, г. Томск.

(✉) **Марусин Андрей Викторович**, e-mail: [andrey.marusin@medgenetics.ru](mailto:andrey.marusin@medgenetics.ru)

УДК 616.89-072.8: 575.174.015.3(=161.1)

DOI 10.20538/1682-0363-2016-5-83–96

For citation: Marusin A.V., Kornetov A.N., Swarovskaya M.G., Vagaitseva K.V. Pavlenyuk E.S., Stepanov V.A. Genetic predisposition to alcoholism, schizophrenia and Alzheimer's disease with psychodiagnostic characteristics in russian population. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15 (5): 83–96

## Genetic predisposition to alcoholism, schizophrenia and Alzheimer's disease with psychodiagnostic characteristics in russian population

**Marusin A.V.<sup>1</sup>, Kornetov A.N.<sup>2</sup>, Swarovskaya M.G.<sup>1</sup>, Vagaitseva K.V.<sup>1,3</sup>, Pavlenyuk E.S.<sup>2</sup>, Stepanov V.A.<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> *The Research Institute for Medical Genetics, National Research Medical Center (TNRMC), Russian Academy of Sciences (RAS)  
10, Nab. Ushaiiki, Tomsk, 634050, Russian Federation*

<sup>2</sup> *Siberian State Medical University  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634055, Russian Federation*

<sup>3</sup> *National Research Tomsk State University  
36, Lenin Av., Tomsk, 634050, Russian Federation*

## ABSTRACT

**The purpose of this paper** is to identify genetic factors connected with personal features using the panel of 12 polymorphic markers associated with the risk of developing dementia in patients with Alzheimer's disease, schizophrenia and alcoholism.

**Materials and methods.** The correlation among quantitative traits of personality, temperament and character determined with Cattell's (the Sixteen personality factor questionnaire (16PF)), Leonhard-Schmieschek's, Spielberger-Khanin's, and Eysenck's (IQ) tests were analyzed with polymorphic variants of 12 genes involved in the development of severe mental disorders such as alcoholism, schizophrenia and Alzheimer's disease. DNA samples of 150 students were genotyped using PCR-RFLP method. The data were processed by nonparametric statistical methods.

**Results.** Interallelic nonrandom associations in paired combinations of *GABRA2-PICALM*, *PICALM-ADCY3*, *CLU-CBX7* and *CLU-ADCY3* polymorphisms were detected. This may indicate the adaptive selection influencing the maintenance of behavioral homeostasis in population. A number of statistically significant associations of genetic variation were found: *CLU* with perfectionism(Q3) of 16PF and the exaltation of the Leonhard's tests, *PICALM* with tension (Q4) of 16PF and the imbalance of Leonhard's tests, *DISC1* with vigilance(L) of 16PF, and exaltation, cyclothymia of Leonhard's tests, *ZNF804A* with imbalance by Leonhard's test, *SLC6A4* with reasoning(B) of 16PF test, *ADCY3* with self-reliance(Q2) and extraversion(F2) of 16PF test, *MIR9-2* emotional stability(C), liveliness(F), social boldness(H), extraversion(F2) of 16PF, and dysthymia, hyperthymia of Leonhard's tests, with the personal anxiety of Spielberger-Khanin's test, *CBX7* with vigilance(L), warmth(A) of 16PF test, *SLC6A3* with IQ.

**Conclusion.** These findings support the idea of overlapping genetic component in common mental and neurological disorders and variability of human cognitive and personality traits.

**Key words:** genetic polymorphism, susceptibility, alcoholism, schizophrenia, Alzheimer's disease, quantitative traits, character, temperament, personality.

## REFERENCES

1. Livesley W.J., Jang K.L. The behavioral genetics of personality disorder // *Annu Rev. Clin. Psychol.* 2008; 4: 247–274.
2. Bouchard T.J.Jr., Loehlin J.C. Genes, evolution, and personality // *Behav. Genet.* 2001; May, 31 (3): 243–273.
3. Lind P.A., Macgregor S., Agrawal A. et al. The role of GABRA2 in alcohol dependence, smoking, and illicit drug use in an Australian population sample // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2008; Oct., 32 (10): 1721–1731. doi: 10.1111/j.1530-0277.2008.00768.x. Epub 2008 Aug 22.
4. Philibert R.A., Gunter T.D., Beach S.R. et al. Role of GABRA2 on risk for alcohol, nicotine, and cannabis dependence in the Iowa Adoption Studies // *Psychiatr. Genet.* 2009; Apr., 19 (2): 91–98. doi: 10.1097/YPG.0b013e3283208026.
5. Lee J.H., Cheng R., Barral S. et al. Identification of novel loci for Alzheimer disease and replication of CLU, PICALM, and BIN1 in Caribbean Hispanic individuals // *Arch. Neurol.* 2011 Mar., 68 (3): 320–328. doi: 10.1001/archneurol.2010.292. Epub 2010 Nov 8.
6. Golenkina S.A., Gol'cov A.Yu., Kuznecova I.L. i dr. Polimorfizm gena klasterina (CLU/APOJ) pri bolezni Al'cgejmara i v norme v rossijskikh populyacijah [Analysis of clusterin gene (CLU/APOJ) polymorphism in Alzheimer's disease patients and in normal cohorts from Russian populations] // *Molekulyarnaya Biologiya – Molecular Biology*, 2010; 44 (4): 620–626 (in Russian).
7. Donohoe G., Rose E., Frodl T. et al. *ZNF804A* risk allele is associated with relatively intact gray matter volume in patients with schizophrenia // *Neuroimage*. 2011; Feb. 1; 54 (3): 2132–2137. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.089. Epub 2010 Oct 8.
8. URL=<http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/CBX7ID-43845ch22q13.html>
9. Leliveld S.R., Bader V., Hendriks P. et al. Insolubility of disrupted-in-schizophrenia 1 disrupts oligomer-dependent interactions with nuclear distribution element 1 and is associated with sporadic mental disease // *J. Neurosci.* 2008; Apr. 9, 28 (15): 3839–3845. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5389-07.2008.
10. Maeda K., Nwulia E., Chang J. et al. Differential expression of disrupted-in-schizophrenia (DISC1) in bipolar disorder // *Biol. Psychiatry*. 2006; Nov. 1, 60 (9): 929–935.
11. Sawamura N., Sawamura-Yamamoto T., Ozeki Y. et al. A form of DISC1 enriched in nucleus: altered subcellular distribution in orbitofrontal cortex in psychosis and substance/alcohol abuse // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005; Jan. 25, 102 (4): 1187–1192.
12. Ikram M.A., Liu F., Oostra B.A. et al. The GAB2 gene and the risk of Alzheimer's disease: replication and meta-analysis // *Biol. Psychiatry*. 2009; Jun. 1, 65 (11):



- 995–999. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.11.014. Epub 2008 Dec 31.
13. Cheunsuk S., Hsu T., Gershwin M.E., Bowlus C.L. Analysis of the IDDM candidate gene Prss16 in NOD and NON mice // *Dev. Immunol.* 2002; Dec., 9 (4): 183–186.
  14. Lie B.A., Akselsen H.E., Bowlus C.L. et al. Polymorphisms in the gene encoding thymus-specific serine protease in the extended HLA complex: a potential candidate gene for autoimmune and HLA-associated diseases // *Genes. Immun.* 2002; Aug., 3 (5): 306–312.
  15. Shi J., Levinson D.F., Duan J. et al. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia // *Nature.* 2009; Aug., 6, 460 (7256): 753–757. doi: 10.1038/nature08192. Epub 2009 Jul 1.
  16. Edenberg H.J., Koller D.L., Xuei X. et al. Genome-wide association study of alcohol dependence implicates a region on chromosome 11 // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2010; May, 34 (5): 840–852. doi: 10.1111/j.1530-0277.2010.01156.x. Epub 2010 Mar 1.
  17. Nordman S., Abulaiti A., Hilding A. Genetic variation of the adenylyl cyclase 3 (AC3) locus and its influence on type 2 diabetes and obesity susceptibility in Swedish men // *Int. J. Obes. (Lond).* 2008; Mar., 32 (3): 407–412.
  18. Wray N.R., Pergadia M.L., Blackwood D.H. et al. Genome-wide association study of major depressive disorder: new results, meta-analysis, and lessons learned // *Mol. Psychiatry.* 2012; Jan., 17 (1): 36–48. doi: 10.1038/mp.2010.109. Epub 2010 Nov 2.
  19. Rodriguez-Otero P., Roman-Gomez J., Vilas-Zornoza A. et al. Deregulation of FGFR1 and CDK6 oncogenic pathways in acute lymphoblastic leukaemia harbouring epigenetic modifications of the MIR9 family // *Br. J. Haematol.* 2011; Oct., 155 (1): 73–83. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08812.x. Epub 2011 Aug 2.
  20. Hauberg M.E., Roussos P., Grove J., Borglum A.D., Mattheisen M.; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Analyzing the Role of MicroRNAs in Schizophrenia in the Context of Common Genetic Risk Variants // *JAMA Psychiatry.* 2016; Apr. 1, 73 (4): 369–377. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.3018.
  21. Bligh-Glover W., Kolli T.N., Shapiro-Kulane L. et al. The serotonin transporter in the midbrain of suicide victims with major depression // *Biol. Psychiatry.* 2000; Jun. 15, 47 (12): 1015–1024.
  22. Gonda X., Fountoulakis K.N., Juhasz G. et al. Association of the s allele of the 5-HTTLPR with neuroticism-related traits and temperaments in a psychiatrically healthy population // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2009; Mar., 259 (2): 106–113. doi: 10.1007/s00406-008-0842-7. Epub 2008 Sep 19.
  23. Haberstick B.C., Smolen A., Hewitt J.K. Family-based association test of the 5HTTLPR and aggressive behavior in a general population sample of children // *Biol. Psychiatry.* 2006; May 1, 59 (9): 836–843.
  24. Hammoumi S., Payen A., Favre J.D. et al. Does the short variant of the serotonin transporter linked polymorphic region constitute a marker of alcohol dependence? // *Alcohol.* 1999; Feb., 17 (2): 107–112.
  25. Persico A.M., Militeri R., Bravaccio C. et al. Lack of association between serotonin transporter gene promoter variants and autistic disorder in two ethnically distinct samples // *Am. J. Med. Genet.* 2000; Feb., 96 (1): 123–127.
  26. Dougherty D.D., Bonab A.A., Spencer T.J. et al. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder // *Lancet.* 1999; Dec., 354 (9196): 2132–2133.
  27. Lerman C., Shields P.G., Wileyto E.P. et al. Effects of dopamine transporter and receptor polymorphisms on smoking cessation in a bupropion clinical trial // *Health Psychol.* 2003; Sep., 22 (5): 541–548.
  28. Lohoff F.W., Bloch P.J., Hodge R. et al. Association analysis between polymorphisms in the dopamine D2 receptor (DRD2) and dopamine transporter (DAT1) genes with cocaine dependence // *Neurosci. Lett.* 2010; Apr., 473 (2): 87–91. doi: 10.1016/j.neulet.2010.02.021. Epub 2010 Feb 17.
  29. Sander T., Berlin W., Ostapowicz A. et al. Variation of the genes encoding the human glutamate EAAT2, serotonin and dopamine transporters and Susceptibility to idiopathic generalized epilepsy // *Epilepsy Res.* 2000; Aug., 41 (1): 75–81.
  30. Van der Zwaluw C.S., Engels R.C., Buitelaar J. et al. Polymorphisms in the dopamine transporter gene (SLC6A3/DAT1) and alcohol dependence in humans: a systematic review // *Pharmacogenomics.* 2009; May, 10 (5): 853–866. doi: 10.2217/pgs.09.24.
  31. Sossi V., de la Fuente-Fernandez R., Schulzer M. et al. Dopamine transporter relation to dopamine turnover in Parkinson's disease: a positron emission tomography study // *Ann. Neurol.* 2007; Nov., 62 (5): 468–474.
  32. Maniatis T., Fritch E.E., Sambrook J. Molecular cloning: a laboratory manual. Cold Spring Harbor Laboratory, 1982: 545 (Russ ed. Maniatis T., Fritch E., Sambrook J. Metody geneticheskoy inzhenerii. Molekulyarnoe klonirovanie. Moscow: Mir Publ., 1984: 480) (in Russian).
  33. Kapustina A.N. Mnogofaktornaya lichnostnaya metodika R. Kettella [Multifactor personal technique R. Cattell]. St. Petersburg: Rech' Publ., 2004: 104 (in Russian).
  34. Cattell R.B., Eber H.W., Tatsuoaka M.M. Handbook for the sixteen personality factor questionnaire (16PF). Illinois, 1970: 700.
  35. Kortneva Yu. V. Diagnostika aktual'noj problemy. Metodika Leongarda-SHmisheka [Diagnosis of the actual problem. Methods Leonhard-Shmisheka]. Moscow: Institut obshchegumanitarnykh issledovaniy Publ., 2004: 240 (in Russian).
  36. Batarshhev A.V. Bazovye psichologicheskie svoystva i samoopredelenie lichnosti: Prakticheskoe rukovodstvo po psichologicheskoy diagnostike [Basic psychological characteristics and self-identity: A Practical Guide to psycholog-

- ical diagnostics] St. Petersburg: Rech' Publ., 2005: 44–49 (in Russian).
37. Zhivotovskij L.A. Populyacionnaya biometriya [Population biometrics]. Moscow: Nauka Publ., 1991: 270 (in Russian).
  38. Torgersen S. Behavioral genetics of personality // *Curr. Psychiatry Rep.* 2005. Mar. 7 (1): 51–56.
  39. Stepanov V.A., Bocharova A.V., Marusin A.V., Zhukova N.G., Alifirova V.M., Zhukova I.A. Replikativnyj analiz asociacij genicheskikh markerov kognitivnykh priznakov s boleznu Al'cgejmera v rossijskoj populjacii [Replicative association analysis of genetic markers of cognitive traits with Alzheimer's disease in a Russian population] // *Molekuljarnaja biologija – Molecular Biology*. 2014; 48 (6): 835–844. URL: <http://link.springer.com/article/10.1134/S0026893314060168> (accessed 4 May 2016). (in Russian).
  40. Stepanov V.A., Bocharova A.V., Saduakassova K.Z., Marusin A.V., Koneva L.A., Vagaitseva K.V., Svyatova G.S. Replikativnoe issledovanie podverzhennosti shizofrenii s rannim nachalom u kazahov [Replicative study of susceptibility to childhood-onset schizophrenia in kazakhs] // *Genetika – Russian Journal of Genetics*. 2015; 51 (2): 227–235. URL: <http://link.springer.com/article/10.1134/S1022795415020143> (accessed 4 May 2016) (in Russian).
  41. Pham X., Sun C., Chen X. et al. Association study between GABA receptor genes and anxiety spectrum disorders // *Depress. Anxiety*. 2009; 26 (11): 998–1003. doi: 10.1002/da.20628.
  42. Sapkota S., Wiebe S.A., Small B.J., Dixon R.A. Apolipoprotein E and Clusterin can magnify effects of personality vulnerability on declarative memory performance in non-demented older adults // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2016; May, 31 (5): 502–509. doi: 10.1002/gps.4355. Epub 2015 Sep 7.
  43. Marusin A.V., Maksimova N.R., Matveeva N.P. i dr. Associaciya polimorfizma genov perenoschika dofamina DAT1 (SLC6A3) i ehtanol-metaboliziruyushchih fermentov ADH1B i CYP2E1 s riskom formirovaniya alkohol'noj zavisimosti v yakutskoj populyacii [Dopamine transporter DAT1 (SLC6A3) and alcohol metabolizing enzymes ADH1B, CYP2E1 gene polymorphism: association with alcohol dependence in Yakut population] // *Yakutskij medicinskij zhurnal – Yakut medical journal*. 2009; 2: 148–150. URL: <http://ymj.ykt.ru/files/YMJ-2-2009.pdf> (accessed 29 April 2016) (in Russian).
  44. Golimbet V.E., Alifimova M.V., Shcherbatykh T.V., Rogaev E.I. Gene insertion and deletion polymorphism in the serotonin transporter gene and personality traits measured by MMPI // *Genetika*. 2003; Apr., 39 (4): 534–539.
  45. Hu X., Oroszi G., Chun J. et al. An expanded evaluation of the relationship of four alleles to the level of response to alcohol and the alcoholism risk // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2005; Jan., 29 (1): 8–16.
  46. Lesch K.P., Bengel D., Heils A. et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region // *Science*. 1996; Nov., 274 (5292): 1527–1531.
  47. VanNess S.H., Owens M.J., Kils C.D. The variable number of tandem repeats element in *DAT1* regulates in vitro dopamine transporter density // *BMC Genet.* 2005; 6: 55. doi: 10.1186/1471-2156-6-55. URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2156/6/55> (accessed 29 April 2016).

Received May 06.2016

Accepted December 01.2016

**Marusin Anrey V.**, PhD, Scientific Researcher of Laboratory for Evolutionary Genetics, Research Institute for Medical Genetics, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation.

**Kornetov Alexander N.**, MD, Academic Dean of the Faculty of Behavioral Medicine and Management, Head of Department of Clinical Psychology and Psychotherapy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Swarovskaja Maria G.**, PhD, Scientific Researcher of Laboratory for Evolutionary Genetics, Research Institute for Medical Genetics, TNRMC RAS, Tomsk, Russian Federation.

**Vagaiceva Kseniya V.**, PhD, Scientific Researcher of Laboratory for Evolutionary Genetics, Research Institute for Medical Genetics, TNRMC RAS, Scientific Researcher of Laboratory for Human Onthogenetics, NR TSU, Tomsk, Russian Federation.

**Pavlenyk Ekaterina S.**, Student of Department of Clinical Psychology, Psychotherapy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Stepanov Vadim A.**, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Laboratory for Evolutionary Genetics, Research Institute for Medical Genetics, TNRMC RAS; Head of Laboratory for Human Onthogenetics, NR TSU, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Marusin Anrey V.**, e-mail: [andrey.marusin@medgenetics.ru](mailto:andrey.marusin@medgenetics.ru)